



Oksitosin ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu İlişkisi

Relationship Between Oxytocin and Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Tuğba Kalyoncu¹, Burcu Özbaran¹, Sezen Köse¹, Hüseyin Onay²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), dikkat sorunları, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik belirtileriyle karakterize olmakla birlikte fenotipik düzeyde heterojen bir bozukluktur. Özellikle çocuklarda toplumsal ilişki kurma becerilerinde sorunlara yol açması nedeniyle sosyal biliş bozuklukları da DEHB'de önem taşımaktadır. Sosyal biliş, kişinin, diğerleri ile arasındaki ilişkinin tasarımlarını yapılandırabilmesi ve bu tasarımları sosyal davranışları esnek bir şekilde yönlendirebilmek için kullanabilmesi açısından çok önemlidir. Sosyal bilişin alt birimleri olan yüz okuma, empati yeteneği gibi birimlerin oksitosin ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Bu özelliklerden daha yoksun olan DEHB tanılı bireylerin sosyal alanda iletişim kurma becerileri yönünden daha zayıf oldukları düşünülmektedir. Oksitosin ve DEHB ilişkisini inceleyen çalışmalara PubMed arama motoru kullanılarak ulaşılmış ve elde edilen veriler bu derleme kapsamında ele alınmıştır. Literatürde otizm spektrum bozukluklarında, oksitosin geni ve oksitosin reseptör geni ile sosyal biliş becerileri arasında ilişkiye dayalı pek çok çalışma bulunmakla birlikte, DEHB ile ilgili yayınlar oldukça kısıtlıdır. Genetik ve çevresel faktörlerin etkisi altında farklı klinik görünümler ve bireysel varyasyonlar gösteren DEHB'de sosyal davranış modülatörü olarak bilinen oksitosinin DEHB'nin fenotipinde önemli rol oynadığı görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, oksitosin, gen

ABSTRACT

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), while characterized by attention problems, hyperactivity and impulsivity, essentially is a phenotypically heterogeneous disorder. Social cognition disorders are important in ADHD, particularly in children due to their role in difficulties in social relations. Social cognition is crucial for the individual to build relations with others and through such relations inform social behavior. It has been suggested that sub-units of social cognition such as facial recognition and empathy are related to oxytocin. It is thought that individuals diagnosed with ADHD, for whom such skills are less readily available, have difficulties communicating on a social scale. PubMed medical search engine was used to identify the studies and review articles on oxytocin and ADHD. While the oxytocin gene and the oxytocin receptor gene are extensively studied in autism spectrum disorders, data on ADHD is scarce. Oxytocin, known as a mediator of social behavior, also affects the phenotype of ADHD, a disease subject to genetic and environmental influences determining its phenotype and individual case differences.

Keywords: Attention deficit hyperactivity disorder, oxytocin, gene

Giriş

Oksitosin

Oksitosin, hipotalamik paraventriküler, supraoptik ve aksesuar magnoselüler çekirdeklere yer alan nöronlarda sentezlenen siklik yapıda bir napeptiddir (1). Bir süre

öncesine kadar, oksitosinin büyük ölçüde kadın üreme hormonal sistemi ile sınırlı olduğu düşünülmekteydi; ancak, bakire sıçanlarda intraserebroventriküler oksitosin uygulanmasının ardından annelik davranışının ortaya çıkmasıyla oksitosinin sadece periferal hormon olmadığı görülmüştür (2). İlerleyen çalışmalarda tarla farelerinde ve sıçanlarda oksitosinin bağlanma davranışı üzerine etkisi de

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Tuğba Kalyoncu, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 232 390 14 07 E-posta: tugba_donuk@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4898-1904

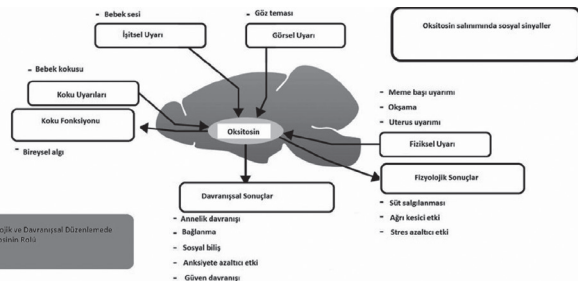
Geliş tarihi/Received: 14.10.2015 Kabul tarihi/Accepted: 14.12.2015

©Telif Hakkı 2017 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Ege Çocuk Vakfı
The Journal of Pediatric Research, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

bildirilmiş (3-5); iyi bilinen periferik hormon fonksiyonlarına ek olarak (doğum indüksiyonu, süt salgılanması vb.), insanlar da dahil olmak üzere birçok hayvan türünde beyinde sosyal ve duygusal davranış düzenlemede çok önemli bir nöronal haberci olarak rol oynadığı gösterilmiştir (Şekil 1) (6).

Sosyal davranış ağı olarak adlandırılan beyin bölgelerinde kendi reseptörlerini etkileyen güçlü bir nöromodülatör olan oksitosin, saldırganlık, cinsel davranış, sosyal tanıma, ilişki, bağlanma, ebeveyn davranışı ve toplumsal stresörlere verilen yanıt gibi sosyal iletişimin birçok boyutunda görev almaktadır. Memelilerde beyin oksitosin düzeylerinin artmasının yakınlık ve bağlanma davranışlarını desteklediği (8-10); ebeveynlik davranışlarını kolaylaştırdığı (11-13); aynı türdeş canlılar arasında sosyal tanıma ve hafızayı iyileştirdiği (14-16) gösterilmiştir. Aynı zamanda çalışmaları, oksitosinin güven duygusunu arttırdığını (17-20), afektif ve bilişsel empatiyi güçlendirdiğini (21,22), sosyal anksiyete ve korku-kaçınma ilişkili davranışlarını azalttığını (23-26) bildirmektedir. Yapılan çalışmalarda oksitosinin, pro-sosyal özellikler olarak adlandırılan olumlu sosyal davranışların biyolojik olarak merkezinde yer aldığı görülmektedir.

Bu bulgular doğrultusunda, hasar görmüş beyin oksitosinerjik sinyalizasyonu, birçok psikiyatrik hastalıkta çekirdek belirtilerden sorumlu tutulmuştur (örneğin, otizm spektrum bozukluğu (OSB), sosyal anksiyete, borderline kişilik bozukluğu, madde bağımlılığı ve şizofreni) (27). Özellikle, düşük oksitosin beyin omurilik sıvısı (28), oksitosin reseptör geninin (OXTR) işlevsel polimorfizmlerinde ortaya çıkan kayıp (29,30) ve oksitosin reseptör geni promotöründe (transkripsiyonu başlatan kısım) epigenetik susturma (metilasyon) genç erkeklerde dürtüsel ve saldırgan mizaçla, kişiler arası şiddet ve acımasız-duygusuz özelliklerle ilişkili bulunmuştur (31). Benzer şekilde hayvan çalışmaları alanındaki veriler, sosyal davranışsal yanıt düzenlenmesinde santral oksitosinerjik kontrolünün önemini güçlendirmiştir. Örneğin, oksitosinerjik sinyalizasyonuna zarar verilmiş erkek farelerle yapılan genetik çalışmalar artmış aşırı saldırganlıkla sonuçlanmıştır (32,33). Selektif bir oksitosin reseptör geni antagonisti uygulanarak akut ve seçici olarak bloke edilen oksitosinerjik sinyalizasyon sonucu, özellikle düşük saldırganlık düzeyi olan bireylerde bu davranışların güçlenme eğiliminde olduğu bildirilmiştir (34). Bu nedenle oksitosinin sosyal davranış rolü üzerinde olan etkisi çok sayıda araştırma projesinin hedefi olmuştur.



Şekil 1. Oksitosin salınımını uyanan sosyal sinyaller ve oksitosin kaynaklı davranışsal ve fizyolojik etkilerin özeti (7)

Sosyal Biliş, Otizm Spektrum Bozuklukları, Oksitosin Geni ve Oksitosin Reseptör Geni Polimorfizmleri İlişkisi

Sosyal biliş, kişinin, diğerleri ile arasındaki ilişkinin tasarımlarını yapılandırabilmesi ve bu tasarımları sosyal davranışları esnek bir şekilde yönlendirebilmek için kullanabilmesi, diğer insanların inançları ve eğilimleri ile ilgili doğru çıkarımlar oluşturabilmesi, bu çıkarımlar oluşturulurken sosyal faktörlerin ağırlıklarına göre kullanılabilmesi açısından çok önemlidir. Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, sosyal biliş gelişiminde oksitosin sisteminin etkisi olduğunu göstermektedir.

Geçtiğimiz birkaç yıl içinde, moleküler biyoloji alanındaki yeni uygulamalar oksitosinin insan ve hayvan davranışlarıyla ilgisine yönelik ayrıntılı ve ümit verici bulgular sunmaktadır. Öyle ki temel bilgi olarak oksitosin reseptör geninin varyasyonları için memelilerde doğum sırasında servikal dilatasyon ve beraberinde süt salgılanması gibi doğal olaylarla ilişkisinden söz edilmekteyken, yeni çalışmalarda gösterilen ebeveynlerin çocuklarına emosyonel cevap verebilme yeteneği (35); çocuklarının yüzünü seçebilme (36) ve çocuklarının yüzünü tanıyabilme belleğiyle (37) ilişkisi olduğunu göstermiştir. Bu bulgulara, yüz emosyon tanıma görevleri verilerek ilgili beyin alanlarında yapılan beyin görüntüleme araştırmalarının sonuçları da destekleyici sonuçlar vermiştir. Hipotalamik gri madde hacmi, dorsal anterior singulat korteks ve amigdala bağlantılarının oksitosin reseptör gen polimorfizmleriyle karşılaştırıldığı bir çalışmada, hatalı genotipe sahip bireylerde azalmış hipotalamik gri madde hacmi ve amigdala aktivasyonu yanı sıra artmış hipotalamus ve amigdala birlikteliği gösterilmiştir (38).

Bu alanda nöropsikiyatrik bozukluklara dair yapılan çalışmaların başında OSB'ler gelmektedir. Sosyal biliş becerileri alanında zihin okuma ile ilgili yapılan araştırmalarda, sağlıklı ve otizm tanılı bireylerin karşılaştırılmasında nazal oksitosin uygulanmasının ardından bu becerilerde gelişme gösterdikleri bildirilmektedir (39). Yalnızca bir reseptörü olan oksitosinin nazal uygulanmasının ardından gözlerden zihin okuma testlerinde duygusal ifadeyi belirlemede daha az hata yaptıkları gösterilmiş ve birçok genetik çalışma bu durumu oksitosin reseptör geni genotipleriyle ilişkilendirmiştir. OSB 3p25 kromozomal bölgesiyle ilişkili olup (40,41), bu alan aynı zamanda oksitosin reseptör genini de barındırmaktadır. Örnek olarak, oksitosin reseptör geni *rs53576 A* allelini taşıyanlarda sosyal bilişsel bozulmanın daha fazla olduğu, otizm için riski arttırdığı gösterilmiştir (40). Oldukça güncel, otizm tanılı çocuğu olan ailelerle yapılan bir çalışmada tek bir oksitosin reseptör gen varyantının bile test performanslarını %10'a varan oranda etkilediğini göstermiştir. Daha önce görülen yüzleri tanıma, bakışlardan anlam çıkarabilme ve duyguları ayırtabilme yeteneklerinin değerlendirildiği bu çalışmada, yaygın bir oksitosin reseptör gen polimorfizmi *rs237887* ile güçlü bir ilişki varlığı öne sürülmüştür (37). Otizmin karakteristik bir bulgusu olan bozulmuş sosyal algılama

becerilerinin otistik bireylerin birinci derece akrabalarına kadar uzanan kalıtsal bir özellik olduğu görülmektedir.

Oksitosin reseptör genine ait çok sayıda polimorfizm araştırılmış ve sosyal biliş beceri test performanslarına olan etkisi değerlendirilmiştir. Chakrabarti ve ark. (42), Asperger sendromu tanıli olgularda oksitosin reseptör geni *rs2228485* varyantıyla gözlerden zihin okuma testi arasında ilişki bulamadıklarını bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada otizm tanıli olgularla yine *rs2228485* arasında ilişki olmadığı belirtilmiştir (43). Bununla birlikte *rs2228485*'in davranışsal fenotipleri ile ilgili deneysel çalışmalar karmaşıktır. *Rs2228485*, oksitosin geninin 3. ekzonunda kodlanan eş (sinonim) bir polimorfizmdir. Ekzon 3 ve 4 oksitosin reseptörünün aminoasidlerine aittir. Bu durumun çıkan gen ürünlerini etkiliyor olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, gözlerden zihin okuma test performansları üzerine polimorfizmlerin etkisi için biyolojik bir gerekçenin olduğu doğrulanmaktadır. Komşu genetik varyantların alternatif bağlantı dengesizliği (linkage disequilibrium) nedeniyle, oksitosin reseptör geni tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) farklı bir dağılım göstermesi ve fenotipik değişikliklerle sonuçlanmasına neden olabilmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda bu şekilde fonksiyonel bir SNP ile ilgili yayınlar kısıtlıdır. Güncel bir çalışmada 76 sağlıklı ergen alınarak *rs2228485* polimorfizmi ile gözlerden zihin okuma arasında ilişki bakılmış, *rs2228485* T alleli olan olgularla erkek yüzleri tanımada daha az hata yapma arasında ilişki bulunmuşlardır. Aynı çalışmada cinsiyete dayalı örneklem küçüğüne rağmen kız ve erkek bireyler arasında anlamlı farklılık olduğu bildirilmekte, *rs2228485* T alleli taşıyıcı olan kız olguların test performanslarının daha iyi olduğu, oksitosinin bu alandaki olumlu etkisinin önemi vurgulanmaktadır (44). Gözlerden zihin okuma performansları üzerinde kadın cinsiyetin daha iyi olduğu bildirilmektedir (45). Ancak daha geniş örneklemli ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sosyal biliş becerilerinin bir diğer komponenti olan duygusal ve bilişsel empatinin oksitosin reseptör geni polimorfizmleriyle ilişkilerinin araştırıldığı çalışmalarda birçok varyant ile ilişkili olduğu doğrulanmıştır. Rodrigues ve ark. (46), ilk defa oksitosin reseptör geni SNP varyantlarını ve empatiyle ilişkisini araştırmışlar ve otizmle ilişkili olduğu bilinen *rs53576* (40) polimorfizminin ilişkisini ortaya koymuşlardır. Oksitosin reseptör geni *rs2254298*, *rs2266891*, *rs13316193* ve *rs4686302* polimorfizmlerinde TT genotipinin daha zayıf sosyal ve iletişim becerileri gösterdikleri, otistik özellikler için risk taşıdıkları bildirilmektedir (47,48). Güncel bir çalışmada 101 erişkin (46 erkek, 55 kadın) değerlendirilmiş ve duygusal empati yanıtları *rs4686302* CT genotipi olanlarda daha yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada empatinin duygusal ve bilişsel yönlerinin değerlendirilmesinde "bakış açısı" alt boyutunda *rs4686302* T alleli taşıyan bireylerin daha yüksek puanlar aldıklarını bildirmektedirler (49).

Sosyal alanda kişiler arası ilişkilerde yaşanan zorluklar açısından bakıldığında OSB'ler dışında davranım bozukluğu tanıli bireylerinde sosyal bilişsel alanda kısıtlılıkları olduğu bilinmektedir. Özellikle olumlu (prososyal) davranışlar okul çağı

çocuklarında yaşlılar tarafından kabul edilme ve problemlerin üstesinden gelebilme açısından önem kazanmaktadır. Bu alanda kısıtlı özellikleri olan çocukların saldırganlık ve antisosyal davranış eğiliminde oldukları bilinmektedir. Malik ve ark.'nın (50) çocukluk çağı başlangıçlı saldırgan davranışları olan 6-16 yaş arası çocuklarda yaptıkları çalışmada, erkek olgularda oksitosin reseptör geni *rs237902* polimorfizmini anlamlı olarak farklı bulduklarını bildirmişlerdir. Elde edilen veriler yıkıcı davranış bozukluklarıyla oksitosinerjik sistemin yakın ilişkide olabileceği sonucunu doğurmaktadır.

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Sosyal Bilişsel Alanda Bozulmaya İlişkin Bulgular

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) dikkat sorunları, dürtüsellik ve aşırı hareketlilik ile karakterize, genç popülasyonun en sık psikiyatrik bozukluklarından biri olan (51) ve dünya geneli okul çağı çocuklarını %3,5 olarak etkileyen bir bozukluktur (52). DEHB bilişsel, akademik, ailesel ve sonuçta günlük yaşamda mesleki bozulmalarla ilişkilidir (53). Diğer önemli bir alan ise DEHB'deki sosyal fonksiyonlarda bozulmadır. Bu durum diğer çocuklarla ve yetişkinlerle çatışma ve akranlar tarafından reddedilme şeklinde meydana gelebilir. Sosyal alanda yaşanan bu zorluklar hem kısa hem uzun vadede DEHB olan bireyler için büyük önem taşımaktadır (54,55). Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-5'te yer alan başkalarının sözünü kesme, rahatsız etme gibi kriterler de sosyal alandaki bu yetersizlikleri doğrudan örneklemektedir. Genel olarak bakıldığında dikkatsizliğin, hiperaktivite ve dürtüsellüğün kombinasyonunun sosyal ilişkilerde hassas ayar gerektiren durumlarda yetersizliklere yol açması muhtemeldir. Bununla birlikte DEHB olan tüm çocuklar bu alanda bozukluk yaşamamaktadır.

Nijmeijer ve ark. (56) tarafından yapılan derlemede belirtildiği gibi DEHB olan bazı çocuklar sağlıklı sosyal yaşama sahip olup yalnızca okul görevlerinde zorluklar yaşamalarına rağmen, diğer bir grup akranlarıyla normal bir ilişki paterni kuramıyor gibi gözükmektedir. İkinci grup çocuklar sosyal karşılıklılıkta azalma ve sosyal ipuçlarını anlamakta zorluklar yaşayan bir kapasiteye sahip olabilir. Bu özellikler OSB'lerin çekirdek belirtileriyle benzer gözükmektedir. Yapılan çalışmalar karşı olma-karşıt gelme bozukluğu, davranım bozukluğu ve OSB eş tanılarının sosyal etkileşim alanlarındaki bozulmalarda örtüşen bulgulara yol açtığını göstermekle birlikte, DEHB ve OSB'nin fenomenolojik ve etiyolojik olarak ilişkili olabileceği düşünülmektedir (56).

DEHB'li çocuklar ve sosyal disfonksiyon arasındaki ilişkiye dayalı sonuçlar gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır. Bu çocuklar kontrol gruplarıyla kıyaslandıklarında daha fazla izinsiz olarak araya girici (57) ve diğer çocuklarla daha fazla etkileşim başlatma çabasıdadır (58,59). Gerçekten de, DEHB olan çocukların genellikle diğer insanlarla temas kurma ile ilgili eksiklikleri olmadığı, diğer insanların davranışlarına ayak uydurmada zorluklar yaşadıkları görülmektedir. Bu yaşanan sosyal zorluklarla ilgili iki unsurdan söz edilmektedir. İki kurallara uymama, düşmanca davranış, fiziksel ve sözel

saldırganlık kullanımıdır. Bu davranışlar diğerleri için doğrudan tehdit oluşturmakta ve DEHB olsun ya da olmasın çocuklar arasında olumsuz akran ilişkisinde belirleyicidir (59-62). İkinci unsur ise, sosyal etkileşimlerde huzursuz ve zorlayıcı davranışları ve düzeltilmeye dirençli oluşlarıdır. Örneğin, diğer çocukların oyunlarında uygunsuz koşuşturur, bağırır ve konuşurlar, sözlerini keserler (63). Bu davranışlar, olumsuz saldırgan davranışlardan daha az etkiye sahip olmalarına rağmen, eş zamanlı saldırgan davranışlardan bağımsız olarak akran reddiyle ilgili olduğu öne sürülmüştür (64).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Oksitosin Geni ve Oksitosin Reseptör Geni İlişkisi

Görüldüğü üzere DEHB’de sosyal biliş bozuklukları olduğu bilinmektedir. Sosyal bilişin alt birimleri olan yüz okuma, empati yeteneği gibi birimlerin oksitosin ile ilişkisi otizm başta olmak üzere birçok psikiyatrik bozuklukla ilişkili bulunmuştur. Reseptör düzeyinde ortaya çıkan polimorfizmlerle ilişkili varyantlar, oksitosinerjik sinyalinizasyonda defisitlere yol açarak yıkıcı davranışların gelişimine zemin hazırlamaktadır. Genetik ve çevresel etkenlerle farklı klinik görünümleri olan DEHB tanılı olgularda oksitosine dair varyasyonların bozukluğun fenotipini etkilediği önemli bir bulgudur. Ancak; literatürde DEHB’li olgularda yapılan yalnızca Park ve ark.’nın (48) çalışması olup, oksitosin reseptör geninin intron bölgesinde yer alan rs53576 polimorfizmi üzerinde durulmuştur. Sosyal ve iletişimsel bozuklukları değerlendiren ölçek puanlarına etkisine bakıldığında, SNP rs53576 AA genotipinde olan bireylerin AG genotipine sahip olanlara göre daha iyi sosyal biliş puanları sergiledikleri görülmüştür. Yine aynı çalışmada diğer bir SNP rs13316193 ile ölçek puanlarına etkisi değerlendirildiğinde, CC genotipinde olan olguların TT genotipinde olanlara göre daha zayıf sosyal becerileri olduğu belirtilmiştir (48). Bu alanda oksitosin reseptör genine ait farklı varyasyonların DEHB’li olgularda sosyal biliş becerilerinde bireysel farklılıklarını destekleyecek yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Sosyal Sorunların Prognostik Önemi

Diğer insanlarla yeterli bir iletişim yeteneğine sahip olmak bir çocuğun gelişiminde çok önemli bir yöndür. DEHB’li çocukların sosyal iletişim alanında yaşadıkları güçlükler okul öncesi dönemden başlayarak arkadaşlık kurma ve sürdürmede ilerleyen yaşlarla beraber devam etmektedir. Dikkat sorunlarıyla ortaya çıkan akademik performansta düşüklük, iş bulma ve finansal konuları yönetmekte zorluk gibi problemler erişkinlik döneminde işlevsellikte bozulmanın örnekleri olarak sıralanabilmektedir. Ancak, DEHB’li çocukların sosyal iletişim alanındaki bozuklukları özellikle akranları açısından ilişkilerinde olumsuz sonuçlar doğurmaktadır. Erken basamaklarda bu sorunları tanımlamak günlük yaşamlarını etkileyecek problemler açısından önleyici olacaktır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: T.K., B.Ö., S.K., H.O., Dizayn: T.K., B.Ö., Veri Toplama veya İşleme: T.K., B.Ö., S.K., H.O., Analiz veya Yorumlama: T.K., B.Ö., Literatür Arama: T.K., Yazan: T.K., B.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Stoop R. Neuromodulation by oxytocin and vasopressin. *Neuron* 2012;76:142-59.
2. Pedersen CA, Prange AJ Jr. Induction of maternal behavior in virgin rats after intracerebroventricular administration of oxytocin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1979;76:6661-5.
3. Williams JR, Insel TR, Harbaugh CR, Carter CS. Oxytocin administered centrally facilitates formation of a partner preference in female prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *J Neuroendocrinol* 1994;6:247-50.
4. Carter CS. Neuroendocrine perspectives on social attachment and love. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23:779-818.
5. Ferguson JN, Young LJ, Hearn EF, Matzuk MM, Insel TR, Winslow JT. Social amnesia in mice lacking the oxytocin gene. *Nat Genet* 2000;25:284-8.
6. Lee HJ, Macbeth AH, Pagani JH, Young WS. Oxytocin: the great facilitator of life. *Prog Neurobiol* 2009;88:127-51.
7. Nagasawa M, Okabe S, Mogi K, Kikusui T. Oxytocin and mutual communication in mother-infant bonding. *Front Hum Neurosci* 2012;6:31.
8. Neumann ID. The advantage of social living: brain neuropeptides mediate the beneficial consequences of sex and motherhood. *Front Neuroendocrinol* 2009;30:483-96.
9. Insel TR. The challenge of translation in social neuroscience: a review of oxytocin, vasopressin, and affiliative behavior. *Neuron* 2010;65:768-79.
10. Lukas M, Bredewold R, Neumann ID, Veenema AH. Maternal separation interferes with developmental changes in brain vasopressin and oxytocin receptor binding in male rats. *Neuropharmacology* 2010;58:78-87.
11. Naber F, van Ijzendoorn MH, Deschamps P, van Engeland H, Bakermans-Kranenburg MJ. Intranasal oxytocin increases fathers’ observed responsiveness during play with their children: a double-blind within-subject experiment. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35:1583-6.
12. Riem MM, Bakermans-Kranenburg MJ, Pieper S, et al. Oxytocin modulates amygdala, insula, and inferior frontal gyrus responses to infant crying: a randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2011;70:291-7.
13. Atzil S, Hendler T, Zagoory-Sharon O, Winetraub Y, Feldman R. Synchrony and specificity in the maternal and the paternal brain: relations to oxytocin and vasopressin. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:798-811.
14. Ferguson JN, Aldag JM, Insel TR, Young LJ. Oxytocin in the medial amygdala is essential for social recognition in the mouse. *J Neurosci* 2001;21:8278-85.

15. Bielsky IF, Young LJ. Oxytocin, vasopressin, and social recognition in mammals. *Peptides* 2004;25:1565-74.
16. Gabor CS, Phan A, Clipperton-Allen AE, Kavaliers M, Choleris E. Interplay of oxytocin, vasopressin, and sex hormones in the regulation of social recognition. *Behav Neurosci* 2012;126:97-109.
17. Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 2005;435:673-6.
18. Zak PJ, Kurzban R, Matzner WT. Oxytocin is associated with human trustworthiness. *Horm Behav* 2005;48:522-7.
19. Baumgartner T, Heinrichs M, Vonlanthen A, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin shapes the neural circuitry of trust and trust adaptation in humans. *Neuron* 2008;58:639-50.
20. Theodoridou A, Rowe AC, Penton-Voak IS, Rogers PJ. Oxytocin and social perception: oxytocin increases perceived facial trustworthiness and attractiveness. *Horm Behav* 2009;56:128-32.
21. Domes G, Heinrichs M, Michel A, Berger C, Herpertz SC. Oxytocin improves "mind-reading" in humans. *Biol Psychiatry* 2007;61:731-3.
22. Barraza JA, Zak PJ. Empathy toward strangers triggers oxytocin release and subsequent generosity. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1167:182-9.
23. Heinrichs M, Meinlschmidt G, Neumann I, et al. Effects of suckling on hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to psychosocial stress in postpartum lactating women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4798-804.
24. Neumann ID. Oxytocin: the neuropeptide of love reveals some of its secrets. *Cell Metab* 2007;5:231-3.
25. Domes G, Heinrichs M, Gläscher J, Büchel C, Braus DF, Herpertz SC. Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. *Biol Psychiatry* 2007;62:1187-90.
26. Ditzen B, Schaer M, Gabriel B, Bodenmann G, Ehlert U, Heinrichs M. Intranasal oxytocin increases positive communication and reduces cortisol levels during couple conflict. *Biol Psychiatry* 2009;65:728-31.
27. Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci* 2011;12:524-38.
28. Lee R, Ferris C, Van de Kar LD, Coccaro EF. Cerebrospinal fluid oxytocin, life history of aggression, and personality disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:1567-73.
29. Beitchman JH, Zai CC, Muir K, et al. Childhood aggression, callous-unemotional traits and oxytocin genes. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2012;21:125-32.
30. Malik AI, Zai CC, Abu Z, Nowrouzi B, Beitchman JH. The role of oxytocin and oxytocin receptor gene variants in childhood-onset aggression. *Genes Brain Behav* 2012;11:545-51.
31. Kumsta R, Heinrichs M. Oxytocin, stress and social behavior: neurogenetics of the human oxytocin system. *Curr Opin Neurobiol* 2013;23:11-6.
32. Winslow JT, Hearn EF, Ferguson J, Young LJ, Matzuk MM, Insel TR. Infant vocalization, adult aggression, and fear behavior of an oxytocin null mutant mouse. *Horm Behav* 2000;37:145-55.
33. Sala M, Braida D, Lentini D, et al. Pharmacologic rescue of impaired cognitive flexibility, social deficits, increased aggression, and seizure susceptibility in oxytocin receptor null mice: a neurobehavioral model of autism. *Biol Psychiatry* 2011;69:875-82.
34. Calcagnoli F, de Boer SF, Althaus M, den Boer JA, Koolhaas JM. Antiaggressive activity of central oxytocin in male rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;229:639-51.
35. Bakermans-Kranenburg MJ, van Ijzendoorn MH. Oxytocin receptor (OXTR) and serotonin transporter (5-HTT) genes associated with observed parenting. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2008;3:128-34.
36. Marsh AA, Yu HH, Pine DS, Gorodetsky EK, Goldman D, Blair RJ. The influence of oxytocin administration on responses to infant faces and potential moderation by OXTR genotype. *Psychopharmacology (Berl)* 2012;224:469-76.
37. Skuse DH, Lori A, Cubells JF, et al. Common polymorphism in the oxytocin receptor gene (OXTR) is associated with human social recognition skills. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:1987-92.
38. Tost H, Kolachana B, Hakimi S, et al. A common allele in the oxytocin receptor gene (OXTR) impacts prosocial temperament and human hypothalamic-limbic structure and function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:13936-41.
39. Guastella AJ, Einfeld SL, Gray KM, et al. Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 2010;67:692-4.
40. Wu S, Jia M, Ruan Y, et al. Positive association of the oxytocin receptor gene (OXTR) with autism in the Chinese Han population. *Biol Psychiatry* 2005;58:74-7.
41. Pickles A, Bolton P, Macdonald H, et al. Latent-class analysis of recurrence risks for complex phenotypes with selection and measurement error: a twin and family history study of autism. *Am J Hum Genet* 1995;57:717-26.
42. Chakrabarti B, Dudbridge F, Kent L, et al. Genes related to sex steroids, neural growth, and social-emotional behavior are associated with autistic traits, empathy, and Asperger syndrome. *Autism Res* 2009;2:157-77.
43. Kelemenova S, Schmidtova E, Ficek A, Celec P, Kubranska A, Ostatnikova D. Polymorphisms of candidate genes in Slovak autistic patients. *Psychiatr Genet* 2010;20:137-9.
44. Lucht MJ, Barnow S, Sonnenfeld C, et al. Associations between the oxytocin receptor gene (OXTR) and "mind-reading" in humans—an exploratory study. *Nord J Psychiatry* 2013;67:15-21.
45. Van Honk J, Schutter DJ, Bos PA, Kruijt AW, Lentjes EG, Baron-Cohen S. Testosterone administration impairs cognitive empathy in women depending on second-to-fourth digit ratio. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:3448-52.
46. Rodrigues SM, Saslow LR, Garcia N, John OP, Keltner D. Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:21437-41.
47. Costa B, Pini S, Gabelloni P, et al. Oxytocin receptor polymorphisms and adult attachment style in patients with depression. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:1506-14.
48. Park J, Willmott M, Vetuz G, et al. Evidence that genetic variation in the oxytocin receptor (OXTR) gene influences social cognition in ADHD. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:697-702.
49. Wu N, Li Z, Su Y. The association between oxytocin receptor gene polymorphism (OXTR) and trait empathy. *J Affect Disord* 2012;138:468-72.
50. Malik AI, Zai CC, Berall L, et al. The role of genetic variants in genes regulating the oxytocin-vasopressin neurohumoral system in childhood-onset aggression. *Psychiatr Genet* 2014;24:201-10.

51. American Psychiatric Association, & American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (revised 4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
52. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 2007;164:942-8.
53. Barkley RA. Attention-deficit/hyperactivity disorder. In: E. J. Mash & R. A. Barkley (Eds.), *Child psychopathology* (pp. 75-143) (2nd ed.). New York, NY, USA: Guilford Press, 2003.
54. Greene RW, Biederman J, Faraone SV, Ouellette CA, Penn C, Griffin SM. Toward a new psychometric definition of social disability in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:571-8.
55. Greene RW, Biederman J, Faraone SV, Sienna M, Garcia-Jetton J. Adolescent outcome of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and social disability: results from a 4-year longitudinal follow-up study. *J Consult Clin Psychol* 1997;65:758-67.
56. Nijmeijer JS, Minderaa RB, Buitelaar JK, Mulligan A, Hartman CA, Hoekstra PJ. Attention-deficit/hyperactivity disorder and social dysfunctioning. *Clin Psychol Rev* 2008;28:692-708.
57. Frankel F, Feinberg D. Social problems associated with ADHD vs. ODD in children referred for friendship problems. *Child Psychiatry Hum Dev* 2002;33:125-46.
58. Buhmester D, Whalen CK, Henker B, MacDonald V, Hinshaw SP. Prosocial behavior in hyperactive boys: effects of stimulant medication and comparison with normal boys. *J Abnorm Child Psychol* 1992;20:103-21.
59. Erhardt D, Hinshaw SP. Initial sociometric impressions of attention-deficit hyperactivity disorder and comparison boys: predictions from social behaviors and from nonbehavioral variables. *J Consult Clin Psychol* 1994;62:833-42.
60. Hinshaw SP, Melnick SM. Peer relationships in boys with attention-deficit hyperactivity disorder with and without comorbid aggression. *Development and Psychopathology* 1995;7:627-47.
61. Mikami AY, Hinshaw SP. Buffers of peer rejection among girls with and without ADHD: the role of popularity with adults and goal-directed solitary play. *J Abnorm Child Psychol* 2003;31:381-97.
62. Mrug S, Hoza B, Pelham WE, Gnagy EM, Greiner AR. Behavior and peer status in children with ADHD: continuity and change. *J Atten Disord* 2007;10:359-71.
63. Barkley, R. A. (1997). *ADHD and the nature of self-control*. Guilford Press.
64. Wheeler J, Carlson CL. The social functioning of children with ADD with hyperactivity and ADD without hyperactivity: A comparison of their peer relations and social deficits. *Journal of Emotional and Behavioral Disorders*, 1994;2:2-12.